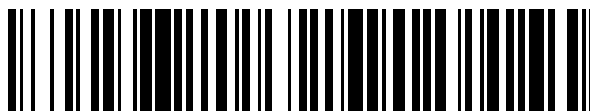


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 001**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2005 E 05731208 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 1737505**

54 Título: **Composiciones biológicamente degradables para recubrir equipamiento médico**

30 Prioridad:

29.03.2004 US 812780

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2016

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**TANG, YIWEN;
HOSSAINY, SYED F. A.;
TUNG, ANDREW C. y
PACETTI, STEPHEN D.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 570 001 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones biológicamente degradables para recubrir equipamiento médico

5 **Antecedentes****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a composiciones biológicamente degradables para aplicaciones médicas tales como los recubrimientos para dispositivos médicos implantables.

Descripción del estado de la técnica

15 Un amplio espectro de dispositivos, desde los dispositivos vasculares tales como catéteres, endoprótesis vasculares y alambres guía, hasta los dispositivos oculares tales como las lentes intraoculares, incorpora material polimérico. Los materiales poliméricos se utilizan por diversas razones, incluyendo hacer una superficie de un dispositivo más biocompatible o como un vehículo para liberar un fármaco. Dado que los materiales poliméricos son tratados como un objeto extraño por el sistema inmunitario del cuerpo, el desafío ha sido hacer los polímeros altamente biocompatibles así como reducir los efectos de obstrucción que el polímero puede producir o albergar. Como una
20 opción mejor, puede ser mejor hacer el polímero no solo altamente biocompatible y que no obstruya, sino también biodegradable, de manera que el polímero sea eliminado por el cuerpo después de que haya cumplido su función. La degradación del polímero no debería crear ningún tipo de residuos que puedan proporcionar efectos adversos para el paciente, tales como la inflamación excesiva. Por el contrario, los productos de degradación deberían potenciar el tratamiento que se proporciona al paciente o deberían proporcionar efectos medicinales. En caso de que
25 el material polimérico incluya un fármaco para su aplicación local, la composición debería ser capaz de llevar el fármaco para liberar el fármaco a una velocidad eficaz para una duración de tiempo terapéuticamente eficaz. Finalmente, si el material se usa como un recubrimiento, las propiedades de la composición deberían ser adecuadas para permitir que se forma una capa pelicular sobre el dispositivo médico. Para los dispositivos que incluyen la geometría del cuerpo que se expanden o se pliegan, tal como una endoprótesis vascular o un globo, el polímero
30 debe ser lo suficientemente flexible para expandirse o plegarse con el dispositivo sin desprendimiento o deslaminación del recubrimiento significativos. Existen soluciones de compromiso entre la biocompatibilidad, la integridad estructural y capacidades de liberación de fármacos del polímero. La potenciación de una característica puede afectar a la otra de forma determinante. En consecuencia, debe establecerse un equilibrio adecuado para proporcionar una composición polimérica que satisfaga la necesidad específica de la aplicación para la que se usa.

35 Las realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones poliméricas biocompatibles que pueden usarse en aplicaciones médicas.

Resumen

40 Se proporciona un artículo médico implantable que comprende un copolímero de bloque AB biológicamente degradable como se define en la reivindicación 1, un segundo polímero biológicamente degradable como se define en la reivindicación 1 y una sustancia terapéutica. El artículo médico es una endoprótesis vascular, injerto, endoprótesis cubierta, catéter, globo, sistema de derivación cardiopulmonar, alambre guía o válvula cardíaca artificial. El copolímero de bloque AB es capaz de absorber, en equilibrio y a temperatura ambiente, aproximadamente el 5 % en masa o más de agua. El segundo polímero es capaz, en equilibrio y a temperatura ambiente, de absorber menos de aproximadamente el 5 % en masa de agua y se selecciona entre poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(glicólido), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(L-lactida-co-caprolactona), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), polihidroxialcanoatos, poli(3-hidroxitirato), poli(4-hidroxitirato), poli(hidroxicaprolactona), poli(3-hidroxitirato-co-valerato), poli(4-hidroxitirato-co-valerato), poli(amidas de éster), poli(anhídridos), poli(carbonatos), poli(carbonato de trimetileno-co-glicólido), poli(carbonato de trimetileno-co-L-Lactida), poli(carbonato de trimetileno-co-D,L-Lactida), poli(dioxanona), poli(fosfacenos), poli(ortoésteres), poli(tirosina-co-carbonatos), oxalatos de polialquileno, poli(glicerol-co-ésteres del ácido sebácico), cianoacrilatos, poli(aminoácidos), poli(lisina), poli(ácido glutámico) y combinaciones de los mismos.

55 **Descripción detallada****Términos y definiciones**

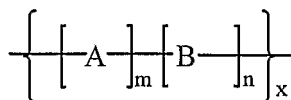
60 Para los fines de la presente invención, son aplicables los siguientes términos y definiciones:

Las expresiones "biológicamente degradables" y "biodegradable" se usan indistintamente y se refieren a polímeros que son capaces de degradarse y/o erosionarse completamente cuando se exponen a líquidos corporales tales como la sangre y pueden ser reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados gradualmente por el cuerpo. Los procesos de degradación y de absorción y eliminación finales del polímero pueden ser causados, por ejemplo, por hidrólisis, procesos metabólicos, erosión en volumen o superficial y similares. Para aplicaciones de

recubrimiento, se entiende que después del proceso de degradación, erosión, absorción y/o resorción se ha completado, no permanecerá nada de polímero en el dispositivo. En algunas realizaciones, pueden quedar rastros o residuos muy insignificantes. Cuando se usan las expresiones "degradable", "biodegradable" o "biológicamente degradable" en la presente solicitud, pretenden incluir ampliamente polímeros biológicamente erosionables, bioabsorbibles y biorreabsorbibles, así como otros tipos de polímeros que son degradados y/o eliminados por el cuerpo.

"Composición de polímero biodegradable" o "composición biodegradable" se definen como una composición que tiene una combinación de al menos dos polímeros biológicamente degradables. En algunas realizaciones, la composición también puede incluir un componente o un polímero no biológicamente degradables. Los polímeros pueden integrarse, combinarse, mezclarse, unirse, enlazarse por un agente enlazador o conjugarse.

La expresión "copolímero de bloque" se define de conformidad con la terminología utilizada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). "Copolímero de bloque" se refiere a un copolímero que contiene una disposición lineal de bloques. El bloque se define como una parte de una molécula de polímero en la que las unidades monoméricas tienen al menos una característica constitucional o configuracional ausente en las porciones adyacentes. El término "copolímero de bloque AB" se define como un copolímero de bloque que tiene restos A y B dispuestos de acuerdo con la fórmula general



(I)

en la que cada uno de "m", "n" y "x" es un número entero positivo y m puede ser ≥ 2 y n puede ser ≥ 2 . Los bloques de los copolímeros de bloque AB, podrían estar, pero no es necesario, enlazados en los extremos, ya que los valores de los números enteros "m" y "n" que determinan el número de bloques son tales como para asegurar que los bloques individuales son por lo general lo suficientemente largos para ser considerados polímeros por derecho propio. Un copolímero de bloque AB puede, en consecuencia, denominarse polímero de bloque poli A-co-bloque poli B. En algunas realizaciones, el copolímero de bloque AB puede ser parte de una cadena de otro polímero, tal como en la cadena principal o como un grupo colgante o lateral.

El término "resto" se define como una parte de una estructura completa de un copolímero, la porción incluye al menos 2 átomos unidos entre sí de una manera particular. El término "resto" incluye grupos funcionales y/o restos unidos diferenciados que están presentes en la macromolécula de un copolímero. El término "resto", como se usa en la presente solicitud incluye unidades individuales en los copolímeros. El término "resto", como se usa en la presente solicitud también incluye bloques poliméricos enteros en los copolímeros.

Realizaciones de la invención

La composición de polímero biodegradable incluye al menos un copolímero de bloque AB biodegradable o un polímero que incluye bloques AB biodegradables ("el primer componente") y al menos otro polímero biodegradable ("el segundo componente"). El primer componente es capaz de absorber, en equilibrio y a temperatura ambiente, aproximadamente el 5 % en masa o más de agua. El segundo componente es capaz de absorber, en equilibrio y a temperatura ambiente, menos de aproximadamente el 5 % en masa de agua. El segundo componente no es o no incluye un bloque polimérico AB o puede incluir un polímero que esté sustancialmente libre de bloques poliméricos AB. En otras palabras, el segundo componente puede incluir un polímero cuya estructura molecular esté sustancialmente libre de fragmentos que se muestran mediante la fórmula (I) anterior. La proporción entre el primer componente y el segundo componente en la composición de polímero biodegradable puede ser de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:99, más estrechamente, entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:49, por ejemplo, aproximadamente 1:19.

EL PRIMER COMPONENTE (COPOLÍMERO DE BLOQUE AB)

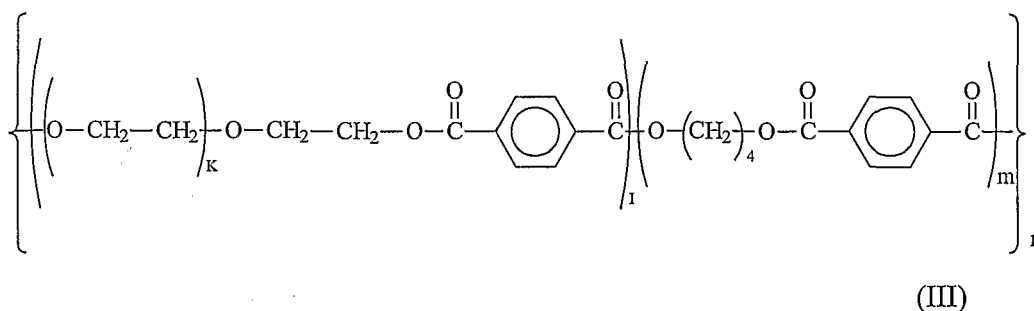
El copolímero de bloque AB es capaz de absorber, en equilibrio y a temperatura ambiente, aproximadamente el 5 % en masa o más de agua. Los copolímeros de bloque AB que pueden usarse comprenden dos restos poliméricos A y B. El primer resto polimérico es un resto biocompatible que puede ser capaz de proporcionar el copolímero de bloque con compatibilidad con la sangre. El segundo resto polimérico es un resto estructural que puede ser capaz de proporcionar el copolímero de bloque con propiedades mecánicas y/o adhesivas. El resto estructural permite al copolímero formar una capa pelicular sobre sustratos, tales como endoprótesis vasculares metálicas. El resto A puede ser el resto biocompatible y el resto B puede ser el resto estructural. En algunas realizaciones, el resto B puede ser el resto biocompatible y el resto A puede ser el resto estructural. La proporción de masas entre el resto biocompatible y el resto estructural puede ser de entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 1:0,7, por ejemplo, aproximadamente 1:0,81. La proporción de masas 1:0,81 corresponde a un copolímero de bloque AB que

comprende aproximadamente el 55 % en masa del resto biocompatible y el resto, del resto estructural.

Los restos biocompatible y los estructurales pueden seleccionarse para hacer los copolímeros de bloque AB biológicamente degradables. El peso molecular de un resto biocompatible que puede usarse puede ser inferior a 40.000 Dalton, por ejemplo, entre aproximadamente 300 y 20.000 Dalton. A modo de ilustración, un ejemplo de un resto A biocompatible que puede usarse es el poli(etilenglicol) (PEG) que tiene el peso molecular entre aproximadamente 300 y 20.000 Dalton. En este ejemplo (cuando el resto A es PEG), el valor de "m" en la fórmula (I) puede ser de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 1.000.

El peso molecular de un resto estructural que puede usarse puede ser de entre aproximadamente 20.000 y aproximadamente 200.000 Dalton, más estrechamente, de entre aproximadamente 40.000 y aproximadamente 100.000 Dalton, por ejemplo, aproximadamente 60.000 Dalton.

El copolímero de bloque biodegradable que se usa en la presente invención es un bloque de poli(etilenglicol)-poli(butilenotereftalato) (PEG-PBT), que se muestra mediante la fórmula (III):



en la que m, n, l y K son números enteros positivos.

El copolímero de bloque PEG-PBT puede obtenerse mediante un proceso de síntesis que puede ser seleccionado por los expertos habituales en la materia. Un ejemplo del proceso de síntesis que puede usarse incluye la transesterificación de dibutilenotereftalato con PEG. Una marca de copolímero de bloque PEG-PBT se conoce con el nombre comercial PolyActive™ y está disponible de IsoTis Corp. de Holanda. En el PEG-PBT, la proporción entre las unidades de PEG y las unidades de PBT puede ser de entre aproximadamente 0,67:1 y aproximadamente 9:1. El peso molecular de las unidades de PEG puede ser de entre aproximadamente 300 y aproximadamente 4.000 Dalton.

Los copolímeros de bloque PEG-PCL y PEG-PBT contienen fragmentos con enlaces éster. Se sabe que los enlaces éster son enlaces lábiles al agua. Cuando están en contacto con la sangre ligeramente alcalina, los enlaces éster se someten a hidrólisis catalizada, asegurando por tanto la degradabilidad biológica del copolímero de bloque. Un producto de la degradación de cada polímero de bloque, que pertenezca al grupo PEG-PCL y PEG-PBT, se espera que sea PEG, que es altamente biológicamente compatible. El PEG también tiene la ventaja adicional de ser biológicamente activo, reducir la proliferación de células de músculo liso en el sitio de la lesión y por tanto es capaz de tratar, retrasar, prevenir o inhibir la reestenosis.

EL SEGUNDO COMPONENTE

El segundo componente de la composición comprende al menos un polímero biodegradable capaz de absorber, en equilibrio y a temperatura ambiente, menos del 5 % en masa de agua.

Los polímeros biodegradables que se usan como un segundo componente de la composición de polímero biodegradable incluyen la poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(glicólido), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(L-lactida-co-caprolactona), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), polihidroxialcanoatos, poli(3-hidroxiobutirato), poli(4-hidroxiobutirato), poli(hidroxi valerato), poli(3-hidroxiobutirato-co-valerato), poli(4-hidroxiobutirato-co-valerato), poli(amidas de éster), poli(anhídridos), poli(carbonatos), poli(carbonato de trimetileno-co-glicólido), poli(carbonato de trimetileno-co-L-Lactida), poli(carbonato de trimetileno-co-D,L-Lactida), poli(dioxanona), poli(fosfacenos), poli(ortoésteres), poli(tirosina-co-carbonatos), oxalatos de polialquileno, poli(glicerol-co-ésteres del ácido sebácico), cianoacrilatos, poli(aminoácidos), poli(lisina), poli(ácido glutámico) y mezclas de los mismos.

Terceros componentes adicionales

En algunas realizaciones, un tercer componente puede incluirse, integrarse, mezclarse, unirse, conjugarse o enlazarse con la composición. Éste puede ser un fármaco, un agente activo o una sustancia terapéutica. En algunas realizaciones, otro polímero puede incluirse, integrarse, mezclarse, unirse, conjugarse o enlazarse con la

composición. No es necesario que estos polímeros sean biodegradables. Los ejemplos incluyen poli(acrilato), tales como poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de etilo) y poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de butilo) y polímeros y/o copolímeros fluorados, tales como poli(fluoruro de vinilideno) y poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoro de propeno), poli(vinilpirrolidona), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfa-olefina, polímeros y copolímeros de haluros de vinilo (tales como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (tales como éter metílico de polivinilo), cloruro de polivinilideno, poli(acrilonitrilo), polivinilcetonas, aromáticos de polivinilo (tales como poliestireno), ésteres de polivinilo (tales como acetato de polivinilo), copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, por ejemplo, poli(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL), copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamidas (tales como Nylon 66 y policaprolactama), resinas alquídicas, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, resinas epoxi, rayón, triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa.

La sustancia terapéutica puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico, diagnóstico o profiláctico para un paciente. La sustancia terapéutica puede incluir sustancias de molécula pequeña, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y similares. La sustancia terapéutica podría diseñarse, por ejemplo, para inhibir la actividad de las células del músculo liso vascular. Puede dirigirse a inhibir la migración y/o proliferación anormales o inapropiadas de células del músculo liso para inhibir la reestenosis.

Los ejemplos de sustancias terapéuticas incluyen sustancias antiproliferativas tales como actinomicina D o derivados y análogos de la misma (fabricados por Sigma-Aldrich de Milwaukee, Wisconsin o COSMEGEN disponible de Merck). Los sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁. El agente activo también pueden pertenecer al género de las sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Los ejemplos de dichos antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen el paclitaxel (por ejemplo, TAXOL[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (por ejemplo, Taxotere[®], de Aventis S.A., Frankfurt, Alemania), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (por ejemplo, Adriamicina[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.) y mitomicina (por ejemplo, Mutamicina[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Los ejemplos de dichos antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen la heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista del receptor de membrana plaquetario de glucoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante e inhibidores de la trombina tales como ANGIOMAX (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Los ejemplos de dichos agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen la angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como captopril (por ejemplo Capoten[®] y Capozide[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.); bloqueantes de los canales de calcio (tales como nifedipino), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de los fibroblastos (FCF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol, nombre de la marca Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.), anticuerpos monoclonales (tales como los específicos para los receptores del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (FCDP)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasas, inhibidores de prostaglandinas, suramina, bloqueantes de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasas, triazolopirimidina (un antagonista del FCDP) y óxido nítrico. Es un ejemplo de un agente antialérgico el permirolast de potasio. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen el interferón alfa, células epiteliales modificadas por ingeniería genética, tacrolimus, dexametasona y rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de los mismos, tales como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida por el nombre comercial de EVEROLIMUS disponible de Novartis), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

APLICACIÓN DE LA COMPOSICIÓN

Son dispositivos médicos de acuerdo con la presente invención las endoprótesis vasculares (por ejemplo, auto expansibles o expansibles por globo), endoprótesis vasculares biodegradables, endoprótesis cubiertas, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), catéteres, globos, recubrimiento sobre globos, alambres guía, válvulas cardíacas artificiales, sistemas de derivación cardiopulmonar.

Los dispositivos, por ejemplo, la endoprótesis vascular, pueden hacerse de un material metálico o una aleación tal como, pero no limitada a, aleaciones de cromo-cobalto (por ejemplo, ELGILOY), acero inoxidable (316L), "MP35N", "MP20N", ELASTINITE (Nitinol), tantalio, aleaciones a base de tantalio, aleación de níquel-titanio, platino, aleaciones a base de platino tales como, por ejemplo, aleación de platino-iridio, iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones a base de titanio, aleaciones a base de circonio o combinaciones de los mismos. También pueden usarse o recubrirse con las realizaciones de la presente invención dispositivos hechos de polímeros bioabsorbibles o bioestables. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles de Standard Press Steel Co. de Jenkintown, Pensilvania. "MP35N" consiste en el 35 % de cobalto, el 35 % de níquel, el 20 % de cromo y el 10 % de molibdeno. "MP20N" consiste en el 50 % de cobalto, el 20 % de níquel, el 20 % de cromo y el

10 % de molibdeno.

ENDOPRÓTESIS VASCULAR DE LIBERACIÓN DE FÁRMACO

5 Un recubrimiento para una endoprótesis vascular hecho de la composición de la presente invención puede ser una estructura de múltiples capas y puede incluir una capa de imprimación; una capa de fármaco-polímero (también denominada "depósito" o "capa de depósito") o, como alternativa, una capa de fármaco sin polímero; y/o una capa de recubrimiento superior. También pueden proporcionarse capas intermediarias. Cada capa del recubrimiento de la endoprótesis vascular puede formarse sobre la endoprótesis vascular disolviendo la composición de polímero biodegradable en un disolvente o una mezcla de disolventes y aplicando la solución resultante sobre la endoprótesis vascular pulverizando o sumergiendo de la endoprótesis vascular en la solución. Al menos una de las capas debe incluir la composición polimérica biodegradable de la presente invención. La parte restante de una capa o las otras capas pueden hacerse de otro material polimérico, tal como poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de etilo) y poli(metacrilato de etilo-co-metacrilato de butilo) o los otros divulgados anteriormente.

15 Preferentemente, la capa más externa (por ejemplo, la capa de depósito o de la capa de recubrimiento superior) se hace a partir de la composición biodegradable. Si se usa una capa de recubrimiento superior, la capa de recubrimiento superior puede hacerse a partir de polímero biodegradable. La capa de depósito o la capa de imprimación opcional pueden hacerse a partir de la misma composición, la misma composición pero con diferentes proporciones del primer al segundo componente, la misma composición pero con diferentes proporciones del primer al segundo al tercer componente o de un material polimérico diferente.

20 En algunas realizaciones al menos dos de las capas puede hacerse a partir de las realizaciones de la composición polimérica biodegradable de manera que para cada capa la proporción del primer al segundo componente es diferente. En algunas realizaciones, si se usa un tercer componente, la proporción del primer al segundo al tercer componente puede ser diferente para cada capa.

25 Después de que la solución se ha aplicado sobre la endoprótesis vascular, el recubrimiento se seca permitiendo que el disolvente se evapore. El proceso de secado puede acelerarse si el secado se realiza a una temperatura elevada.

30 Los ejemplos representativos de algunos disolventes adecuados para hacer la solución de recubrimiento incluyen N,N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), ciclohexanona, xileno, tolueno, acetona, *i*-propanol, metil etil cetona, éter monometílico de propilenglicol, metil butil cetona, acetato de etilo, acetato de *n*-butilo y dioxano. También pueden usarse algunas mezclas de disolventes. Los ejemplos representativos de las mezclas incluyen DMAC y metanol (por ejemplo, una mezcla 50:50 en masa); agua, *i*-propanol y DMAC (por ejemplo, una mezcla 10:3:87 en masa); *i*-propanol y DMAC (por ejemplo, mezclas 80:20, 50:50 o 20:80 en masa); acetona y ciclohexanona (por ejemplo, mezclas 80:20, 50:50 o 20:80 en masa); acetona y xileno (por ejemplo, una mezcla 50:50 en masa); acetona, FLUX REMOVER AMS y xileno (por ejemplo, una mezcla 10:50:40 en masa); y 1,1,2-tricloroetano y cloroformo (por ejemplo, una mezcla 80:20 en masa). FLUX REMOVER AMS es el nombre comercial de un disolvente fabricado por Tech Spray, Inc. de Amarillo, Texas, que comprende aproximadamente el 93,7 % de una mezcla de 3,3-dicloro-1,1,1,2,2-pentafluoropropano y 1,3-dicloro-1,1,2,2,3-pentafluoropropano y el resto de metanol, con cantidades traza de nitrometano. Los expertos habituales en la materia seleccionarán el disolvente o mezcla de disolventes adecuados para un polímero particular que se disuelve.

35 Para incorporar un fármaco en la capa de depósito, el fármaco en forma de una solución puede combinarse con la solución de polímero que se aplica sobre la endoprótesis vascular como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, para fabricar una capa de fármaco sin polímero, el fármaco puede disolverse en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes y la solución de fármaco resultante puede aplicarse sobre la endoprótesis vascular pulverizando o sumergiendo la endoprótesis vascular en la solución de fármaco. En lugar de introducir el fármaco en una solución, el fármaco puede introducirse como un sistema coloidal, tal como una suspensión en una fase de disolvente apropiada. Para hacer la suspensión, el fármaco puede dispersarse en la fase de disolvente usando técnicas convencionales usadas en la química coloidal o de emulsiones. Dependiendo de diversos factores, por ejemplo, la naturaleza del fármaco, los expertos habituales en la materia pueden seleccionar el disolvente adecuado para formar la fase de disolvente de la suspensión, así como la cantidad de fármaco que se dispersa en la fase de disolvente. La suspensión puede mezclarse con una solución de polímero y la mezcla puede aplicarse sobre la endoprótesis vascular como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, la suspensión de fármaco puede aplicarse sobre la endoprótesis sin mezclarse con la solución de polímero.

45 Se espera que la degradación biológica de la composición de polímero biodegradable cause un aumento de la velocidad de liberación del fármaco debido a la desaparición gradual del polímero que forma el depósito y/o la capa de recubrimiento superior. Puede someterse a estudio técnico un recubrimiento de endoprótesis vascular que tenga una velocidad de liberación adaptada seleccionando una composición de polímero biodegradable apropiado o variando la proporción de los componentes de la composición o incluyendo un tercer componente polimérico en la matriz.

65

Método de uso

De acuerdo con realizaciones de la invención, puede formarse un recubrimiento de las diversas realizaciones descritas sobre un dispositivo o prótesis implantable, por ejemplo, una endoprótesis vascular. Para los recubrimientos que incluyen uno o más agentes activos, el agente será retenido en el dispositivo médico tal como una endoprótesis vascular durante la entrega y la expansión del dispositivo y se liberará a una velocidad deseada y por una duración de tiempo predeterminada en el sitio de la implantación. Preferentemente, el dispositivo médico es una endoprótesis vascular. Una endoprótesis vascular que tiene el recubrimiento descrito anteriormente es útil para diversos procedimientos médicos, incluyendo, a modo de ejemplo, el tratamiento de las obstrucciones causadas por tumores en las vías biliares, el esófago, la tráquea/bronquios y otros conductos biológicos. Una endoprótesis vascular que tiene el recubrimiento descrito anteriormente es particularmente útil para el tratamiento de las regiones ocluidas de los vasos sanguíneos causadas por la migración y la proliferación anormales o inapropiadas de células de músculo liso, la trombosis y la reestenosis. Las endoprótesis vasculares pueden colocarse en una amplia gama de vasos sanguíneos, tanto arterias como venas. Los ejemplos representativos de sitios incluyen las arterias ilíacas, renales y coronarias.

Las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento de diversos trastornos en mamíferos, incluyendo la aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección o perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, obstrucción del colédoco, obstrucción del uréter, obstrucción tumoral, cáncer, así como otros trastornos.

Para la implantación de una endoprótesis vascular, se realiza primero un angiograma para determinar la posición apropiada para la terapia con endoprótesis vascular. Un angiograma se logra normalmente mediante la inyección de un agente de contraste radiopaco a través de un catéter insertado en una arteria o vena mientras se toma una placa de rayos X. Después, un alambre guía se hace avanzar a través de la lesión o sitio de tratamiento propuesto. Sobre el alambre guía se hace pasar un catéter de entrega que permite que una endoprótesis vascular, en su configuración plegada, se inserte en el conducto. El catéter de entrega se inserta por vía percutánea o mediante cirugía en la arteria femoral, la arteria braquial, la vena femoral o la vena braquial y se hace avanzar en el vaso sanguíneo apropiado dirigiendo el catéter a través del sistema vascular con guía fluoroscópica. Una endoprótesis vascular que tiene el recubrimiento descrito anteriormente puede después expandirse en la zona de tratamiento deseada. También puede usarse un angiograma post-inserción para confirmar la posición apropiada.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente las realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

Puede prepararse una primera composición mezclando de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0 % en masa de poli(caprolactona) (PCL); y el resto, una mezcla de los disolventes tetrahidrofurano (THF) y xileno, en la que una proporción de masas entre THF y xileno fue de aproximadamente 3:1. La primera composición puede aplicarse sobre la superficie de una endoprótesis vascular simple VISION de 12°mm (disponible de Guidant Corporation) mediante pulverización y secare para formar una capa de imprimación. Se utilizó un aparato de recubrimiento por pulverización, que tiene una boquilla de ranura 0,014 mantenida aproximadamente a 60 °C con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm (aproximadamente 0,02 MPa) y una presión de atomización de aproximadamente 1,3 atm (aproximadamente 0,14 MPa). Pueden aplicarse aproximadamente 75 µg del recubrimiento húmedo. La imprimación se coció a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 2 horas, proporcionando una capa de imprimación seca.

Puede prepararse una segunda composición mezclando de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0 % en masa de PCL; de aproximadamente el 0,05 % en masa a aproximadamente el 2,0 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 1,0 % en masa de EVEROLIMUS; y el resto, la mezcla de disolventes de THF/xileno descrita anteriormente. La segunda composición puede contener aproximadamente 300 µg de PCL y aproximadamente 150 µg de EVEROLIMUS. La segunda composición puede aplicarse sobre la capa de imprimación seca para formar la capa de depósito, utilizando la misma técnica de pulverización y el equipo utilizado para aplicar la capa de imprimación, seguido de secado, por ejemplo, mediante cocción a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora. Puede prepararse una tercera composición mezclando de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0 % en masa de PCL; de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0 % en masa de PEG-PBT (4000PEGT80PBT20); y el resto, la mezcla de disolventes de THF/xileno descrita anteriormente.

La marca de PEG-PBT que puede usarse puede tener aproximadamente el 20 % molar de unidades de PBT y aproximadamente el 80 % molar de unidades de PEG. El peso molecular de las unidades de PEG era de aproximadamente 4000 Dalton. La tercera composición puede contener aproximadamente 50 µg de PCL y aproximadamente 50 µg de PEG-PBT. La tercera composición puede aplicarse sobre la capa de depósito seca para

formar una capa de recubrimiento superior, utilizando la misma técnica y equipo de pulverización utilizados para aplicar la capa de imprimación y la capa de depósito, seguido de secado a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora.

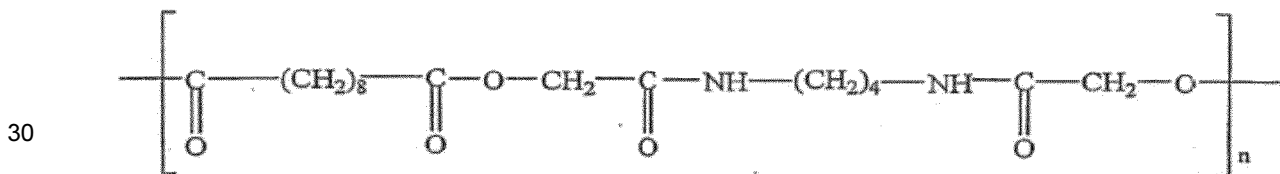
5 Ejemplo 2

Pueden formarse una capa de imprimación y de depósito sobre una endoprótesis vascular como se ha descrito en el Ejemplo 1. Puede prepararse una composición mezclando de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0 % en masa de poli(L-lactida); de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 2,0 % en masa de PEG-PBT; y el resto, la mezcla de los disolventes cloroformo y tricloroetano, en la que la proporción de masas entre cloroformo y tricloroetano puede ser de aproximadamente 1:1. Puede usarse la misma marca de PEG-PBT como se ha descrito en el Ejemplo 1. La composición puede contener aproximadamente 60 µg de poli(L-lactida), aproximadamente 40 µg de PEG-PBT y, si se desea, aproximadamente 200 µg de paclitaxel. La composición puede aplicarse sobre la capa de depósito secada para formar una capa de recubrimiento superior.

Ejemplo 3

Pueden formarse una capa de imprimación y de depósito sobre una endoprótesis vascular como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto porque puede usarse rapamicina en lugar de EVEROLIMUS. Puede prepararse una composición mezclando de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 1,5 % en masa de poli(amida de éster); de aproximadamente el 1,0 % en masa a aproximadamente el 15 % en masa, por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % en masa de PEG-PBT; y el resto, una mezcla de los disolventes etanol y DMAC, en la que la proporción de masas entre el etanol y el DMAC puede ser de aproximadamente 1:1.

Puede usarse la misma marca de PEG-PBT como se ha descrito en el Ejemplo 1. Puede usarse poli(amida de éster) que tenga la fórmula (IV):



(IV)

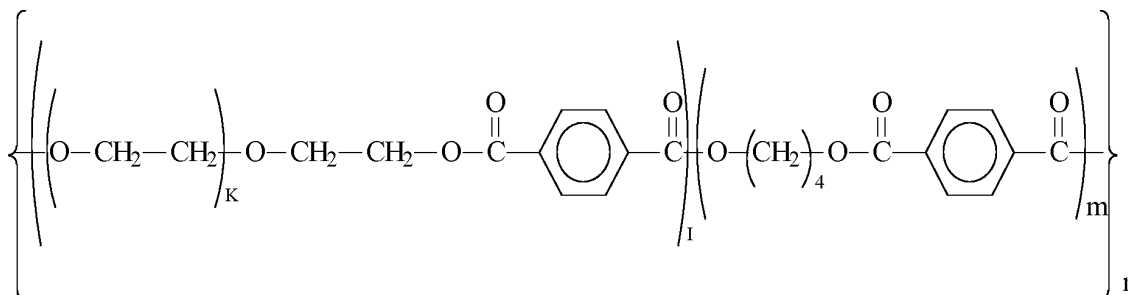
en la que n es un número entero positivo.

La composición puede contener aproximadamente 75 µg de poli(amida de éster) y aproximadamente 25 µg de PEG-PBT. La composición puede aplicarse sobre la capa de depósito secada para formar una capa de recubrimiento superior, utilizando la misma técnica y equipo de pulverización como se han descrito anteriormente, seguido de secado, por ejemplo, mediante coacción. Se espera que la poli(amida de éster) que se muestra mediante la fórmula (IV) se degrade cuando se exponga a líquidos corporales tales como la sangre para proporcionar los ácidos sebácico y glicólico y 1,4-butanodiamina (putrescina), todos los cuales son biocompatibles.

40

REIVINDICACIONES

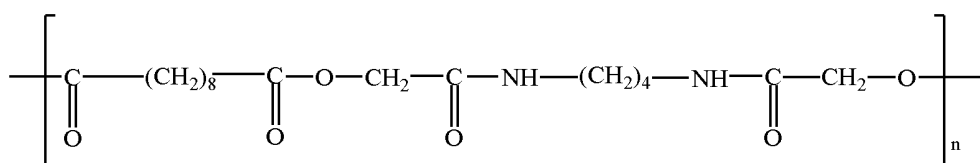
1. Un artículo médico implantable, que comprende un copolímero de bloque AB biológicamente degradable que es capaz, en equilibrio y a temperatura ambiente, de absorber aproximadamente el 5 % en masa o más de agua, un segundo polímero biológicamente degradable que es capaz, en equilibrio y a temperatura ambiente, de absorber menos de aproximadamente el 5 % en masa de agua y una sustancia terapéutica, en el que el copolímero de bloque AB es de la siguiente fórmula



- 10 en la que m, n, l y K son números enteros positivos; y
 en donde el segundo polímero se selecciona entre poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(glicólido), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(caprolactona), poli(L-lactida-co-caprolactona), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), polihidroxiacanoatos, poli(3-hidroxi butirato), poli(4-hidroxi butirato), poli(hidroxi valerato), poli(3-hidroxi butirato-co-valerato), poli(4-hidroxi butirato-co-valerato), poli(amidas de éster), poli(anhídridos), poli(carbonatos), poli(carbonato de trimetileno-co-glicólido), poli(carbonato de trimetileno-co-L-Lactida), poli(carbonato de trimetileno-co-D,L-Lactida), poli(dioxanona), poli(fosfacenos), poli(ortoésteres), poli(tirosina-co-carbonatos), oxalatos de polialquileno, poli(glicerol-co-ésteres del ácido sebácico), cianoacrilatos, poli(aminoácidos), poli(lisina), poli(ácido glutámico) y combinaciones de los mismos;
 20 en donde el artículo médico implantable es una endoprótesis vascular, un injerto, una endoprótesis cubierta, un catéter, un globo, un sistema de derivación cardiopulmonar, un alambre guía o una válvula cardíaca artificial.

2. Un artículo médico implantable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende: (a) un sustrato médico; (b) un recubrimiento depositado sobre el sustrato, comprendiendo el recubrimiento un primer polímero y un segundo polímero, en donde el primer polímero comprende dicho copolímero de bloque AB biológicamente degradable y el segundo polímero comprende dicho polímero biológicamente degradable que es capaz, en equilibrio y a temperatura ambiente, de absorber menos de aproximadamente el 5 % en masa de agua; y (c) dicha sustancia terapéutica.

3. Un artículo médico implantable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el segundo polímero tiene la fórmula:



- 35 en la que n es un número entero positivo.
4. Un artículo médico implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el artículo médico es una endoprótesis vascular, un injerto o una endoprótesis cubierta.
5. Un artículo médico implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el segundo polímero no incluye o está libre de los bloques poliméricos AB.
6. Un artículo médico implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia terapéutica se mezcla, une, conjuga, enlaza o integra con el copolímero de bloque y/o el segundo polímero.
- 45 7. Un artículo médico implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia terapéutica se selecciona entre el grupo que consiste en tacrolimus, dexametasona, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina.